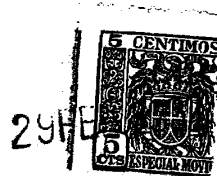


20225



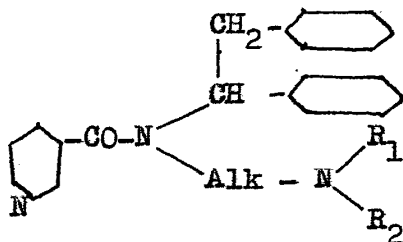
MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención por 20 años,

a nombre de:

C I L A G Société Anonyme, domiciliada
en Schaffhausen (Suiza), por "PROCEDIMIENTO
PARA LA OBTENCION DE NUEVAS AMIDAS BI-
SUSTITUIDAS DEL ACIDO NICOTINICO".

=====

El objeto del invento lo constituyen métodos para la obtención de nuevas amidas bisustituidas del ácido nicotínico de la fórmula general



I

5 en la que "Alk" indica un radical alquil nico de 2-4 átomos de carbono, R_1 y R_2 radicales alquílicos o conjuntamente un radical cicloalquil nico que puede contener un átomo de oxígeno, de nitrógeno o de azufre, o también sus sales ácidas y sales cuaternarias. Como se ha descubierto, estas amidas bisustituidas
10 del ácido nicotínico tienen actividad farmacológica, por ejemplo espasmolítica. Las sales cuaternarias de las mismas tienen además acción parasimp ticol tica. Las sales con ácido orgánico e inorgánico son muy solubles en agua por regla general, parcial-



etc., en proporción molar se obtienen las sales cuaternarias de las amidas bisustituidas del ácido nicotínico. Se cuaterniza preferentemente el átomo N de la cadena básica lateral.

Si se hace reaccionar una amida de la fórmula I con un exceso de un éster reaccionable, entonces se cuaterniza el átomo N de la cadena lateral y el del anillo del ácido nicotínico. Estas sales dicuaternarias son por regla general también muy solubles en agua, pero no poseen la misma estabilidad alcalina que las sales mono-cuaternarias.

50 Ejemplo 1:

160 g de N-(2'-dietilaminoetil)-N-(1,2-difeniletíl)-amina y 195 g de anhídrido del ácido nicotínico se disuelven en 2 litros de benzol absoluto caliente, se mezclan con 117 g de potasa calcinada (carbonato) y el conjunto se hierve durante 5 horas. Después de enfriar, se agita algunas veces con lejía diluida de sosa cáustica, se extrae luego la capa de benzol con ácido clorhídrico, se filtra la disolución ácida acuosa, se alcaliniza con lejía de sosa cáustica y el aceite sobrenadante se recoge en cloroformo. Después de evaporar el cloroformo, se recristaliza el residuo en éter de petróleo. Así se obtienen 137 g de N-(1,2-difeniletíl)-N-(2'-dietilaminoetil)-amida del ácido nicotínico, o sea, el 63 % de la cantidad teórica. La nueva amida bisustituida del ácido nicotínico funde a 89-91° y se disuelve fácilmente en ácidos minerales diluidos, menos bien en agua y en éter de petróleo. El clorhidrato de la combinación funde a 185-186° y se disuelve en agua fría aproximadamente en el 5 %.

Ejemplo 2:

La combinación obtenida según el ejemplo 1, puede también obtenerse del modo siguiente: 50 g de la (1,2-difeniletíl)-amida del ácido nicotínico se calientan durante 2 horas con reflujo con 9 g de sodicamida y 24,8 g de cloruro dietilaminoetilico en 400 cm³ de benzol absoluto. Se deja luego enfriar, se mezcla lue-



go con agua gota a gota para destruir la sodioamida en exceso y el conjunto se extrae con ácido acético 2n. El extracto acético
75 se alcaliniza, se recoge en benzol el aceite que se separa y el benzol se evapora después de secar. El residuo cristaliza después de algún tiempo y constituye la N-(1,2-difeniletíl)-N-(2'-dietilaminoetil)-amida del ácido nicotínico. Disolviendo la misma en ácido clorhídrico caliente y enfriando, se obtienen 45 g del
80 clorhidrato puro con punto de fusión 185-186°, esto es 62 % del teórico. Del extracto benzólico ácido pueden por vaporización recuperarse por término medio 12 g, esto es el 25 % de la (1,2-difeniletíl)-amida del ácido nicotínico.

Ejemplo 3:

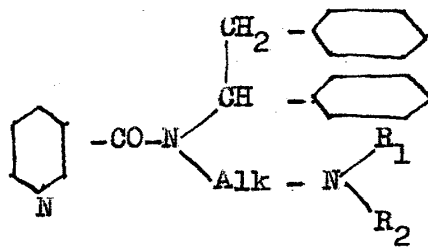
85 15,1 g de (1,2-difeniletíl)-amida del ácido nicotínico, 2,3 g de sodioamida y 8,3 g de cloruro 2-morfolinoetilico recién destilado se hierven durante 7 horas en 150 cm³ de benzol absoluto. Se elabora del modo usual y como residuo se obtiene un aceite viscoso que es la N-(1,2-difeniletíl)-N-(2'-morfoliniletíl)-
90 amida del ácido nicotínico. Esta se disuelve fácilmente en disolventes orgánicos y en ácidos minerales diluidos. El cloroplatinato funde a 185-188° con descomposición.

Ejemplo 4:

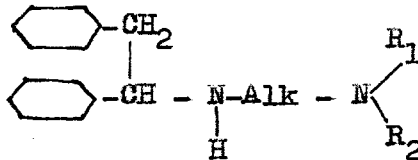
30 g de N-(2'-piperidiniletíl)-N-(1,2-difeniletíl)-amina con
95 punto de fusión a 0,01 mm de 142-143°, se hierven durante 5 horas con 21 g de carbonato potásico y 35 g de anhídrido del ácido nicotínico en 500 cm³ de benzol. Se elabora del modo usual y se obtienen 32 g de la N-(1,2-difeniletíl)-N-(2'-piperidiletíl)-amida del ácido nicotínico. Esta es un aceite de color ligeramente
100 amarillo que se disuelve facilísimamente en disolventes orgánicos y en ácidos minerales diluidos.

Ejemplo 5:

10 g de la N-(1,2-difeniletíl)-N-(2'-dietilaminoetil)-amida del ácido nicotínico se turbinan durante 26 horas a 45-50° con



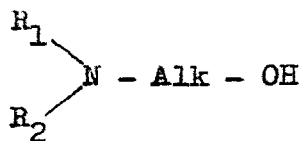
en la que "Alk" representa un radical alquilénico de 2-4 átomos de carbono, R₁ y R₂ significan radicales alquílicos o conjuntamente un radical cicloalquilénico que puede contener un átomo de oxígeno, de nitrógeno o de azufre, o sus sales ácidas y cuaternarias, caracterizado porque una base de la fórmula general



se hace reaccionar con una combinación que proporcione el radical del ácido nicotínico y porque dado el caso las sustancias así obtenidas se convierten luego del modo conocido en sales ácidas, mono o dicuaternarias.

2.- Una variante del procedimiento reivindicado en el punto 1, caracterizada porque con un éster reaccionable de un aminoalcohol de la fórmula

145



en que "Alk", R₁ y R₂ tienen el significado ya señalado, se hace reaccionar (1,2-difeniletíl)-amida del ácido nicotínico o un derivado N-metálico de la misma.

3.- Procedimiento para la obtención de nuevas amidas bisustituidas del ácido nicotínico.

Tal y como se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29 de Febrero de 1.952.

ANTONIO FERNANDEZ PASCUAL

Antonio Fernandez Pascual